

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	慢性肝疾患の治療に向けた創薬シーズの探索と作用機序解明に関する有機化学的研究				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	濱島 義隆
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	石川 智久
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	稲井 誠
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	山口 桃生
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	山下 賢二
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	濱島 義隆

講演題目	慢性肝疾患の治療に向けた創薬シーズの構造活性相関とプローブ化研究
------	----------------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

【目的】肝疾患は、肝臓の線維化、肝硬変、肝がんへと不可逆的に進行する。慢性肝疾患において肝線維化は予後不良を決定づける因子であり、その治療薬は現在のところ見出されていない。近年、肝臓の線維化に関わる細胞として肝星細胞 (hepatic stellate cell, HSC) が注目されている。生理的条件下では静止型 HSC (quiescent HSC) と呼ばれており、静止型 HSC は肝臓が傷害を受けると炎症性サイトカイン等により筋線維芽細胞様の形態を呈する活性化型 HSC (activated HSC) へと形質転換するが、これが肝線維化の責任細胞であると考えられている。そこで、静止型 HSC の活性化を抑制するとともに、活性化型 HSC を静止型へと脱活性化できれば、肝線維化も治療可能であると期待される。このような背景のもと、我々(石川ら)は細胞性粘菌の一種が産生する分化誘導因子 Differentiation-inducing factor-1 (DIF-1) が HSC 活性化抑制作用および HSC 脱活性化作用を有することが見出した。そこで本研究は、標的タンパク質の同定を目指し、DIF-1 のアフィニティー標識化を行うこととした。

【成果と展望】 DIF-1 の構造活性相関研究を実施し、DIF-1 のメチルエーテル部位は活性発現に必須ではなく、構造改変できることを明らかとした。具体的には、メチルエーテル部位を伸長したヘキシルエーテル体は同程度の活性を示し、またエーテル鎖を長くした場合、ベンゼン環上のクロロ基を水素に置換すると活性が増強された。そこで、プローブ化法として汎用される光親和型低分子アフィニティービーズ法およびビオチン標識法のいずれにも対応できる標識前駆体としてメチルエーテル部位を改変したアジド体 **1** を合成した。**1** のアジド基を足掛かりとし、ビオチンと DIF-1 をアミド結合で連結したプローブ分子 **2** の合成に成功した。肝星細胞の細胞懸濁液に対して標識分子 **2** との結合実験を行ったところ、予想以上に多くのタンパク質が検出された。これは、DIF-1 とビオチンをつなぐリンカー部位が疎水的なアルキル基であったため、非特異的なタンパク質との相互作用が原因と考えられた。今後は、

リンカー部位を親水的な PEG 型に変更したプローブ分子を作製し、標的タンパク質の候補分子を追求する。

